

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2002-505434
(P2002-505434A)

(43) 公表日 平成14年2月19日 (2002.2.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
G 0 1 N 21/17	6 3 0	G 0 1 N 21/17	6 3 0 2 G 0 5 9
A 6 1 B 1/00	3 0 0	A 6 1 B 1/00	3 0 0 D 2 H 0 5 2
	10/00		E 4 C 0 6 1
G 0 2 B 21/00		G 0 2 B 21/00	
21/06		21/06	
		審査請求 未請求	予備審査請求 有 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2000-533782(P2000-533782)
 (86) (22) 出願日 平成11年2月26日 (1999.2.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成12年8月25日 (2000.8.25)
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 9 / 0 4 3 5 6
 (87) 国際公開番号 W O 9 9 / 4 4 0 8 9
 (87) 国際公開日 平成11年9月2日 (1999.9.2)
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 0 7 6 , 0 4 1
 (32) 優先日 平成10年2月26日 (1998.2.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

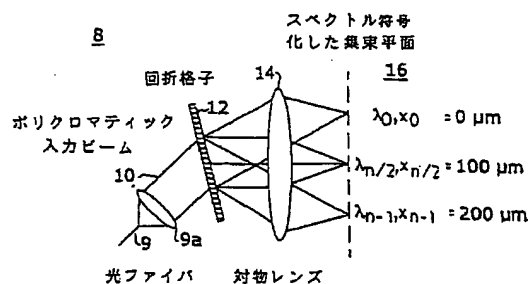
(71) 出願人 ザ ジェネラル ホスピタル コーポレーション
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ
 ストン フルート ストリート 55
 (72) 発明者 ウェブ, ロバート エイチ
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州
 01773 リンカーン オールド コンコー
 ド ロード 9
 (72) 発明者 ティアニー, ガイレモ ジェイ
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州
 02139 ケンブリッジ ユニット 3 キ
 ンネード ストリート 118
 (74) 代理人 弁理士 斉藤 武彦 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マルチスペクトル符号化を用いた共焦点顕微鏡

(57) 【要約】

光ファイバ (9) の端部に接続された柔軟プローブを備えた内視鏡検査に特に有益な走査共焦点顕微鏡システムである。プローブは、物体のある範囲にかけて1次元にのびるスペクトルコンポーネントを備えたマルチスペクトル光線のビームを伝搬し、別の次元における走査のために移動される格子 (12) とレンズ (14) を備えている。その範囲の画像を提供するために、反射された共焦点スペクトルが測定される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 必要な身体領域へ移動することが可能なプローブを備えた共焦点顕微鏡システムであって、前記プローブが、前記領域を1次元に沿ってのびる光の共焦点スペクトルで照射する手段と、前記スペクトルを別の次元に沿って移動させ、前記光の反射された共焦点スペクトルを測定することにより被検物の前記領域の画像を得る手段とを有することを特徴とする共焦点顕微鏡システム。

【請求項2】 前記プローブが、柔軟で光を誘導する部材の端部に取り付けられていることを特徴とする請求項1に記載のシステム。

【請求項3】 前記部材が光ファイバであることを特徴とする請求項2に記載のシステム。

【請求項4】 前記プローブを前記別の次元において移動するために、前記ファイバが回転可能または移動可能であることを特徴とする請求項3に記載のシステム。

【請求項5】 前記スペクトルを移動するための前記手段が、前記プローブを光学的または物理的に移動することにより、前記スペクトルを備えた画像平面を移動するための手段を有することを特徴とする請求項1に記載のシステム。

【請求項6】 前記スペクトルを前記別の次元において走査するために、前記プローブが物理的に移動され、前記プローブが、さらに別の方向における走査のために前記画像平面を光学的に移動する手段を有し、これにより3次元画像が得られることを特徴とする請求項5に記載のシステム。

【請求項7】 前記画像を得るための前記手段が、ヘテロダイン検波手段を有することを特徴とする請求項1に記載のシステム。

【請求項8】 前記ヘテロダイン検波手段が干渉計を有することを特徴とする請求項7に記載のシステム。

【請求項9】 前記干渉計が、末端部に前記プローブを備えたサンプルアームと、末端部に鏡を備えたリファレンスアームと、分光検出装置を備えた出力アームと、ポリクロマティック照明の光源を備えた入力アームと、光線を前記光源から前記サンプルとリファレンスアームへ導き、前記反射された共焦点スペクトルを含んだ干渉光を前記出力アームへと導くビームスプリッタとを有することを

特徴とする請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 10】 前記リファレンスアームが、前記反射されたスペクトルを変調するための手段を有することを特徴とする請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 11】 前記変調するための手段が、前記鏡または変調器を往復振動するための手段を有することを特徴とする請求項 10 に記載のシステム。

【請求項 12】 前記変調器または往復振動がある特定の周波数におけるものであり、前記検出装置をロックイン操作するための手段が前記周波数におけるものであることを特徴とする請求項 11 に記載のシステム。

【請求項 13】 前記検出装置がスペクトロメータであることを特徴とする請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 14】 前記検出装置が相互相関またはフーリエ変換スペクトロメータを有することを特徴とする請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 15】 前記プローブが、対物レンズの画像平面において前記共焦点スペクトルを提供する格子および対物レンズを有することを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 16】 前記プローブが、前記身体の内臓へと挿入するのに十分な小型サイズであることを特徴とする請求項 15 に記載のシステム。

【請求項 17】 細胞を共焦点的に画像化するためのシステムであって、
光線を生成するための光源と、
前記光線の共焦点スペクトルを生成するための手段と、
焦点平面における前記細胞全体にかけてのびる前記共焦点スペクトルを前記細胞内に集束し、前記細胞からの戻り光線を受け入れるための手段と、
前記細胞を表す画像を提供するために前記戻り光線のスペクトルに沿って前記戻り光線を検出するための手段と、
を有することを特徴とするシステム。

【請求項 18】 前記細胞に関連した少なくとも 1 つの次元において前記共焦点スペクトルを走査するための手段をさらに有することを特徴とする請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 19】 少なくとも前記生成手段と前記集束および受け入れる手段

が、体内への挿入が可能なプローブ内に配置されていることを特徴とする請求項17に記載のシステム。

【請求項20】 前記光源から前記生成手段へ前記光線を提供し、前記集束および受け入れる手段からの前記戻り光線を前記検出手段へ提供する光ファイバをさらに有することを特徴とする請求項17に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、1998年2月26日付け出願の米国仮特許出願第60/076,041号の優先権について請求するものである。

【0002】

本発明は、生物細胞の被検物の部分的な検査またはイメージングのための共焦点顕微鏡用のシステム（方法および装置）に関するものであり、特に、マルチスペクトル照明とマルチスペクトルライトの処理を用いた同様のシステムに関するものである。

【0003】

【従来の技術】

現在、高速走査共焦点顕微鏡の使用は、皮膚と眼の接触可能な表面に制限されている。その理由は、信頼性のある光学走査方法のみが自由空間において実施されるべきだからである。さらに、これらの光学スキャナのサイズのために、内視鏡やカテーテルのような小型プローブ内で使用することができないためである。本発明の特徴は、使用範囲を身体表面全体、婦人科範囲、プローブベースの用途、内臓システムへと拡大するために、高速走査機構を小型化し、共焦点顕微鏡の医療用途の数を増やしたことである。

【0004】

共焦点顕微鏡で使用するためにマルチスペクトル光線が提案されたが、これは、検査中の身体の垂直方向に離間した範囲の画像化のみについてのものであった。1990年10月25日付けで出願されたB. Picardによる米国特許第4,965,441号を参照のこと。1996年10月15日に発行されたA. Knuttalによる米国特許第5,565,986号には、分光画像を得るために干渉計内で解像されるマルチスペクトル光線を得るべく回折格子を用いた干渉計が開示されている。また、1997年2月4日発行の、米国特許第5,600,486号には、マルチスペクトル光線を得る色分離回折格子を備えたレンズが開示されている。このようなマルチスペクトルの提案は、コンパクトで柔軟な

プローブを使用した解像度の高い画像化には効果的でない。

【0005】

【発明の開示】

本発明による共焦点顕微鏡システムは、小型製造、およびコンパクトなプローブへの内蔵が可能である。さらに、単一光ファイバを介した光線伝搬を許容することにより、プローブをカテーテルや内視鏡内に容易に組み入れることもできる。従って、本発明による共焦点顕微鏡によって、身体の接触可能な全ての表面の画像化が可能になり、共焦点顕微鏡のバイオ医療用途を著しく拡大する。

【0006】

簡単に言えば、本発明を具現化した共焦点顕微鏡システムは、プローブを、1次元に沿ってのびる共焦点スペクトルと共に挿入する身体の対象範囲を照射する。柔軟な光線誘導部材（光ファイバであってもよい）を取り付けることによって可能となった該プローブにおける光学系または該プローブの物理的動作により、1つまたは2つのさらなる次元に沿った該スペクトルの走査が可能になり、これにより、その範囲の2つまたは3つの次元における画像化を得ることができるようになる。反射された共焦点スペクトルは、好ましくは干渉計的に実現することができるヘテロダイン検波機構によって、分光的に検波または解読できる。

【0007】

【発明を実施するための最良の形態】

次に、図面を参照すると、共焦点顕微鏡用のマルチスペクトル符号化は、広帯域光源10を顕微鏡への入力として使用している。顕微鏡のプローブ8内では、光ファイバ9を介して提供された光源スペクトルが格子12によって分散され、対物レンズ14によってサンプル16上へ集束される。レンズ9aは、図1に示すように、光ファイバから光を照準するために光ファイバ9と格子12の間に配置されていることが好ましいが、しかし、レンズ9aを省いても構わない。各波長についてスポットが、サンプル上の個別の位置xで集束される（図1）。プローブ8から戻るサンプル16から反射した共焦点スペクトルを測定することで、横方向位置の関数としての反射率が決定される。

【0008】

解像されるべき波長または点の数は次の式によって求められる。

【0009】

【数1】

$$\frac{\lambda}{\delta\lambda} = mN, \quad (1)$$

ここで、 λ は中心波長、 $\delta\lambda$ はスペクトルの帯域幅、 N はポリクロマティックな入力ビーム10によって照射される格子12内の線の数、 m は回折次数である。光源の総帯域幅が $\Delta\lambda$ である場合、解像可能な点の数、 n は次に式によって定義される。

【0010】

【数2】

$$n = \frac{\Delta\lambda}{\delta\lambda} \quad (2)$$

中心波長が800nm、帯域幅が25nm、入カスポット直径が5mm、回折格子が1800本/mm、回折次数が1の入カ光源の場合、スペクトル符号化された共焦点システムによって $n = 281$ 点を解像することができる(図2)。この例で用いたパラメータは、一般のあまり高価でない光コンポーネントでも使用されていることがある。点の数を増やすには、単に入カスポット直径または光源の帯域幅を増せばよい。スポット直径が増すと、最終的なプローブ直径が増す。光源の帯域幅を増すには、より広い帯域幅スーパーluminescentダイオード、希土類ドープファイバスーパーluminescent光源、または固体モード同期レーザを使用する。

【0011】

次に、マルチスペクトル処理について説明する。まず、直接スペクトル測定について考える。サンプルアーム18から反射された共焦点スペクトルを測定する

ことで、サンプル16からの横位置の関数としての反射が求められる。このスペクトルの測定は、マイケルソン干渉計20(図3)のサンプルアームにプローブ8を採用し、干渉計の出力ポート19にある高解像スペクトロメータ21介して伝達された光線を検出することで効率的に行うことができる。従って、測定された各々の波長は、サンプル上の個別の位置 x に関連している(図3)。従来のリアルタイム共焦点顕微鏡と比べたこの方法の利点は、上述のパラメータについて、質の高いスペクトロメータの範囲に入るスペクトル解像度約0.1nmを有するスペクトロメータ21によって、プローブ8の外部で高速な軸走査($\sim 15\text{kHz}$)を実行することができる点である。

【0012】

ヘテロダイン検出を用いることで高い感度を達成することができる。鏡24を備えた変調器23(図3)等によってリファレンスアーム22を変調すると、サンプルアーム18とリファレンスアーム22からの光線の干渉も変調される。また、検出装置26のリファレンスアーム変調周波数上のロックイン検出によって高い信号対雑音比を得ることができる。

【0013】

スペクトルを測定するための別の方法には干渉またはフーリエ変換分光法がある。これは、リファレンスアーム22内に直線移動する鏡28を挿入し、サンプルとリファレンスアーム18、22の各々から反射された光の干渉による干渉スペクトロメータからの相互相関出力30を測定することによって達成される(図4)。このタイプの分光検出の利点には、直接検出方法よりもより高度なスペクトル解像度、戻り光線の効率的な利用、移動鏡28のドップラーシフトによるリファレンスアーム22の固有変調、サンプル16からの反射と位相データの両方を抽出する機能を達成できることが含まれる。サンプルからの位相データを抽出することにより、サンプル被検物16の反射性以外の画像コントラストの追加の光源を提供するのと同様に、サンプルの分子構造を明らかにするのに有益な、横位置、 x の関数として屈折率を検出することが可能になる。最後に、干渉計検出は、コヒーレンス回折格子により共焦点信号から高次数の多重散乱を省略することの可能性を備えている。

【 0 0 1 4 】

次に、最終的な画像の形成について考える。横位置 x のマルチスペクトル符号化により、1次元レーザ走査の実施が可能になる。画像を得るためには、一般に遅速な別の軸の走査を行う必要がある。この y 軸の遅速走査には、光ファイバ9の y 方向への移動（図5B）、または、光ファイバ軸周囲でのプローブ8全体の前進走査形態（図5C）またはサイドファイアリング形態（図5D）での回転が含まれる。光ファイバ9または対物レンズ14を z 軸に沿って走査することによって、断面画像を生成することができる（図6）。最後に、光ファイバ9（または、格子12と対物レンズ14の間の別のレンズ32）を、対物レンズの画像平面に出したり入れたりして走査することでズームモードを作成することができる（図7）。 y または z 軸に沿った直線移動と、回転の両方とも、圧電性変換器を使用することで簡易プローブ内において容易に達成できる。図5Aに示すように、スペクトロメータ（図3に関連して説明したもの等）またはフーリエ変換（図4に関連して説明したもの等）によって、分光検出装置32から発信されたサンプルの極微部分の画像を表す信号がコンピュータ34に受信され、この画像がコンピュータと接続しているディスプレイ上に表示される。

【 0 0 1 5 】

前述の説明から、本発明が（a）コンパクトで、光ファイバベースであり、柔軟カテーテルや内視鏡を介した共焦点顕微鏡検査の実施を可能にし；（b）プローブ外部での高速走査を備え；（c）位相情報の検索が可能であり；（d）光源の帯域幅と、格子上のビーム直径とに比例する数々の解像可能な点を提供する共焦点顕微鏡システムを提供することが明白である。当業者には、ここで説明した本発明による共焦点顕微鏡システムの多様化および変更が思い浮かぶはずである。従って、前述の説明は、限定ではなく例証として考慮されるべきである。

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】

例証的な目的で特定の波長を示した、本発明によるスペクトル符号化された共焦点プローブの略線図であり、正確な数値はシステムの光学パラメータに依存する。

【図2】

本発明による直接スペクトル検出を用いて共焦点検出によって得たスペクトル符号化した光線のグラフであり、ここで、スペクトロメータ回折格子を回転させることによって異なる波長が検出される。

【図3】

被検物上の異なる横位置 x からの反射率に関連したスペクトル $I(\lambda)$ を測定するためのスペクトロメータを用いて本発明を具現化するシステムを示す略線図である。

【図4】

干渉分光を利用した、スペクトル符号化された共焦点検出を備えた本発明を具現化するシステムの略線図である。

【図5A】

本発明のシステムにおける画像の構成を示す略線図である。

【図5B】

本発明のシステムにおける光ファイバの y 方向への移動を示す略線図である。

【図5C】

本発明のシステムにおける光ファイバの前進ファイアリングモードにおける回転を示す略線図である。

【図5D】

本発明のシステムにおける光ファイバのサイドファイアリングモードにおける回転を示す略線図である。

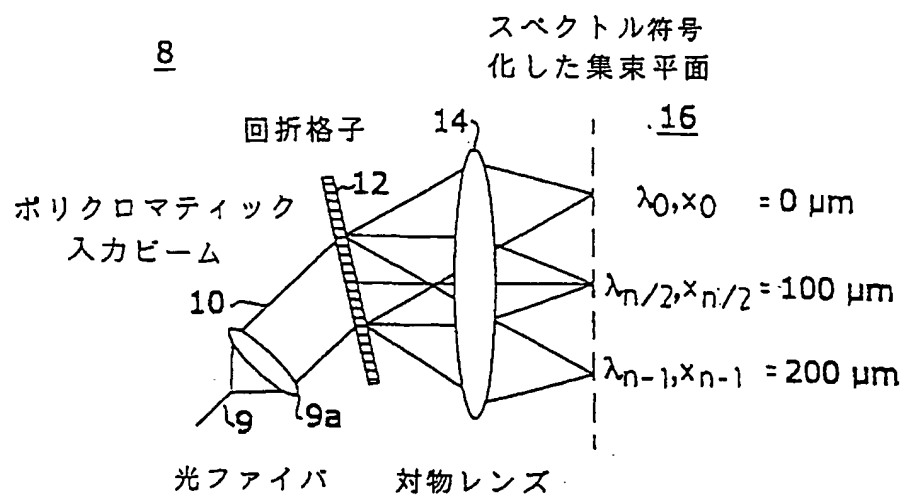
【図6】

本発明を具現化するシステムを使用して、光ファイバまたは対物レンズを z 軸に沿って走査することにより断面画像構成を示す略線図である。

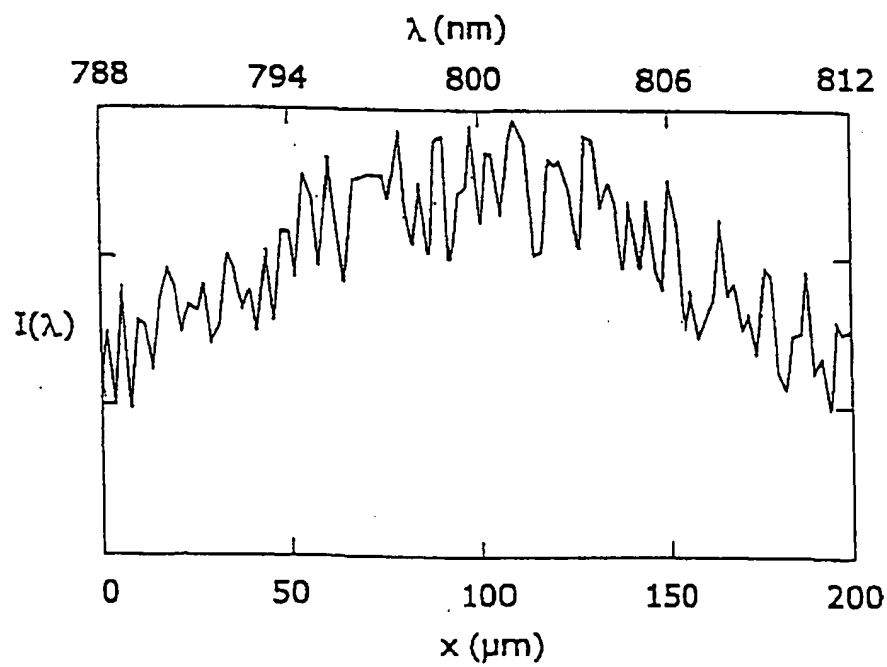
【図7】

本発明を具現化するシステムを示す別の略線図であり、ここで、中間レンズの焦点を対物レンズの画像平面に出し入れして移動することにより光ズームが達成される。

【 図 1 】

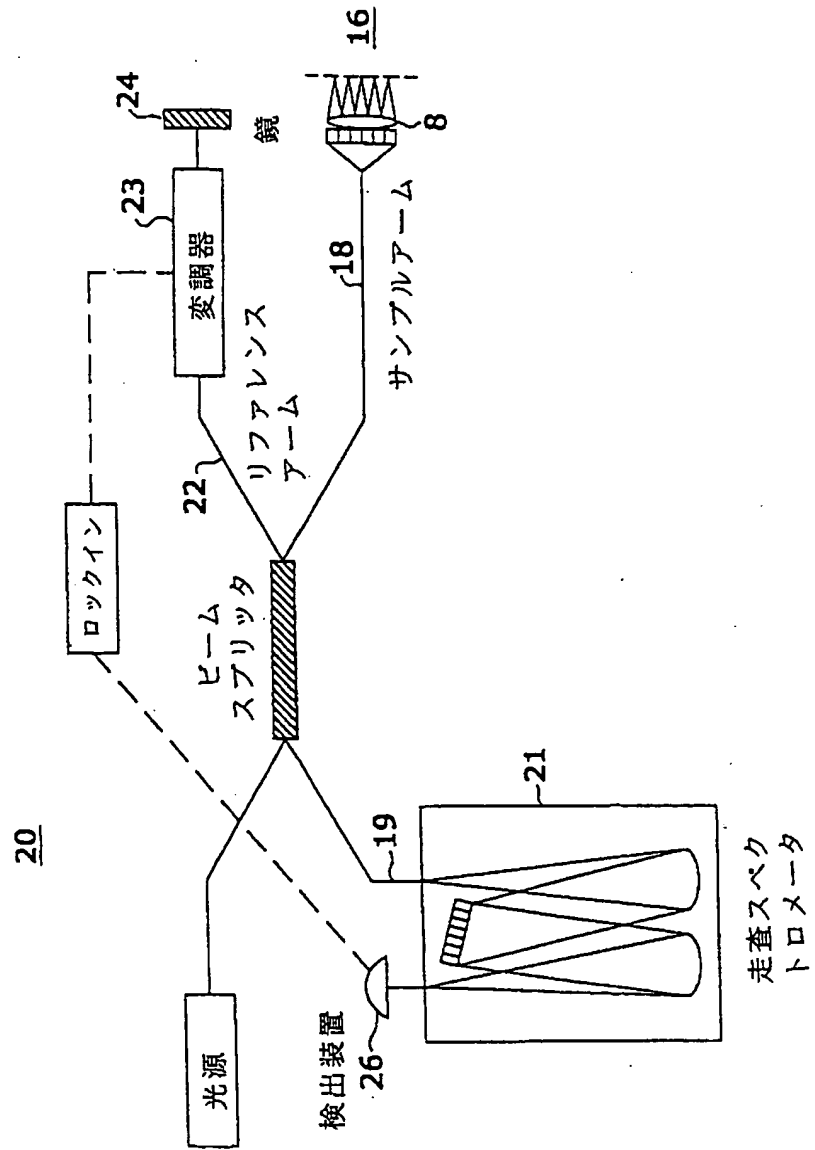


【 図 2 】



【 図 3 】

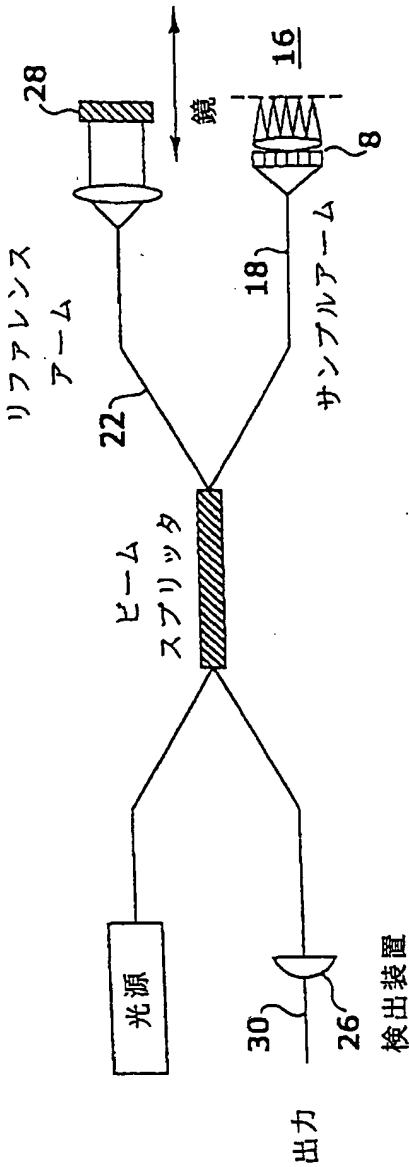
図 3



【 図 4 】

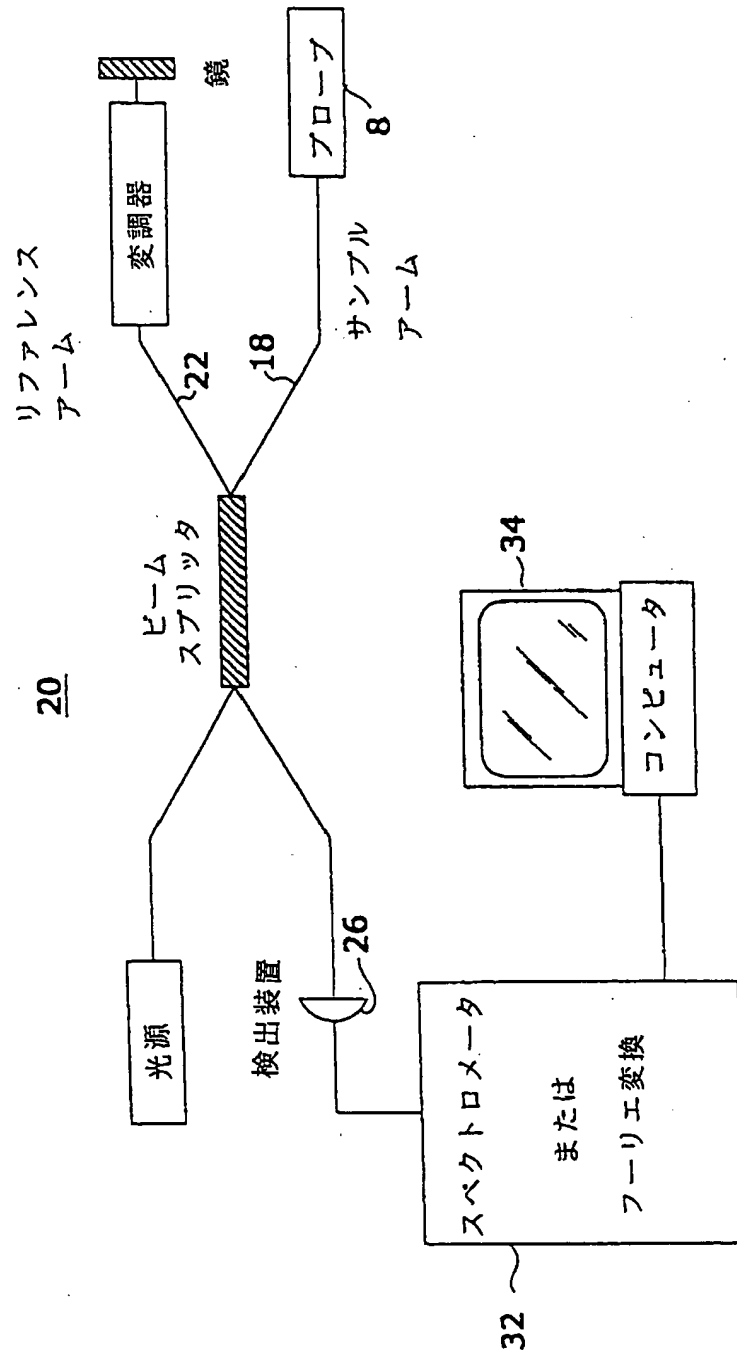
図 4

20



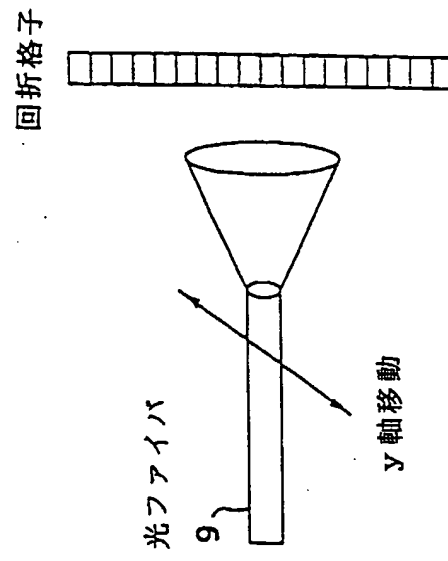
【図 5 A】

図 5 A



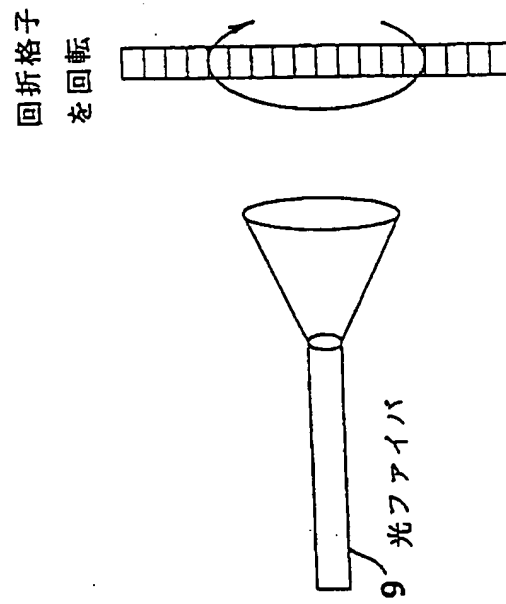
【 図 5 B 】

図 5 B



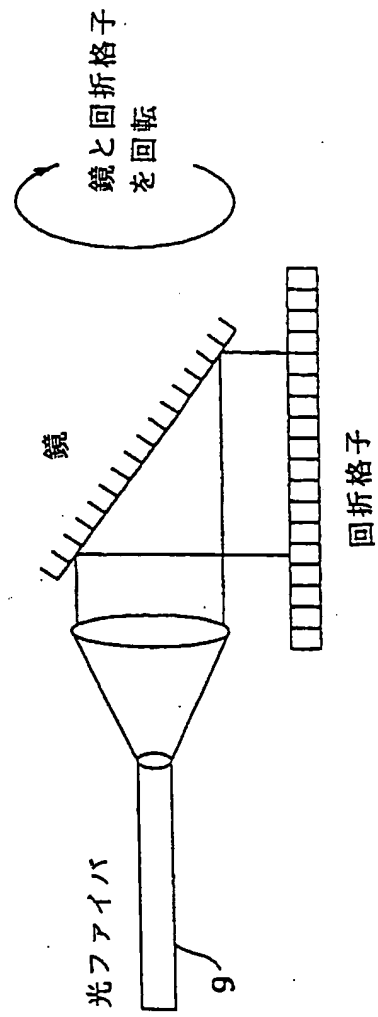
【 図 5 C 】

図 5 C

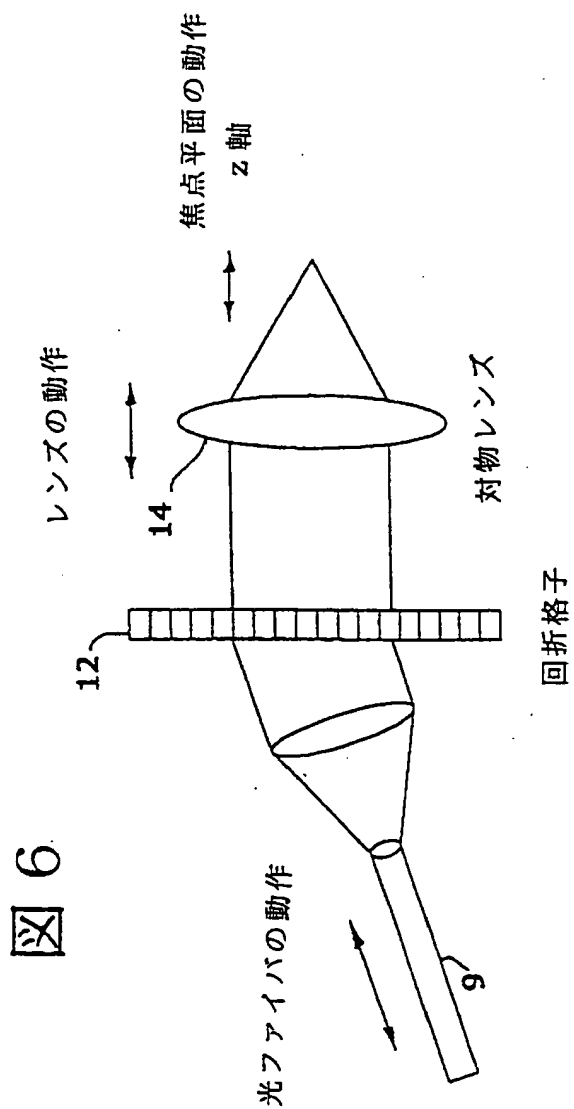


【 図 5 D 】

図 5 D

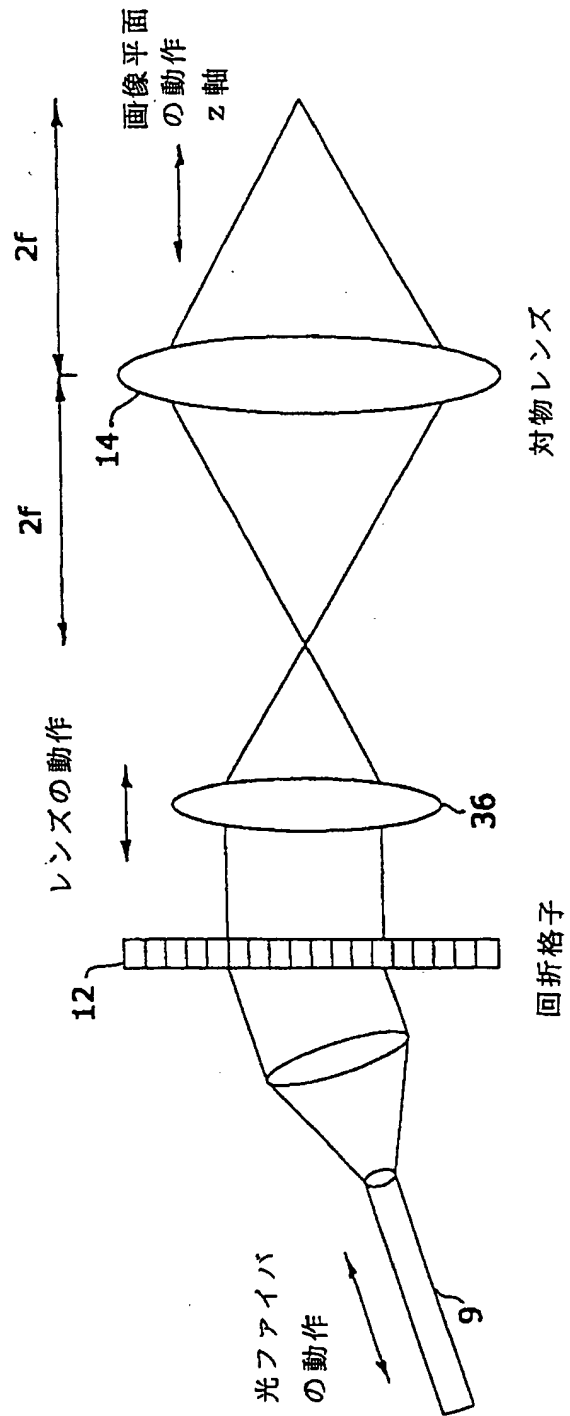


【 図 6 】



【 図 7 】

図 7



【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/04356

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : G02B 21/00 US CL : 359/368 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 359/368,389 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) APS search terms: confocal, probe, microscope or endoscope, grating, diffraction		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,450,203 A (PENKETHMAN) 12 September 1995 (12/09/95), see entire document.	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 JUNE 1999		Date of mailing of the international search report 20 JUL 1999
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer MARK ROBINSON <i>Mark Robinson</i> Telephone No. (703) 305-3506

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)*

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72) 発明者 ブーマ, プレット イー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州

02171 クインシー モンマウス ストリ

ート 12

Fターム(参考) 2G059 AA05 BB14 EE09 EE10 EE12
FF03 GG01 GG02 HH01 JJ05
JJ11 JJ13 JJ17 JJ22 JJ30
KK01 MM01 PP04
2H052 AA03 AA08 AB05 AC04 AC15
AC26 AC34 AF04 AF07 AF21
AF25
4C061 AA00 BB02 CC04 CC06 DD03
FF40 FF47 NN01 PP11 QQ09
RR17 UU05